

Новый подход к синтезу 1-аминоциклопропилфосфоновых кислот

Макухин Н.Н.,* Гулюкина Н.С., Белецкая И.П.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, ГСП-1, Ленинские Горы, 1, 119991, Москва. Факс: (495)-939-3618; тел: (495)-939-4828; E-mail: makuhin_nikolai@mail.ru

Предложен простой способ получения 1-аминоциклопропилфосфоновых кислот из 1-(N-формиламино)этиленфосфонатов действием диазометанов с последующим термолизом образующихся 3-(N-формиламино)-4,5-дигидро-3H-пиразол-3-илфосфонатов и гидролизом соответствующих 1-(N-формиламино)циклопропилфосфонатов.

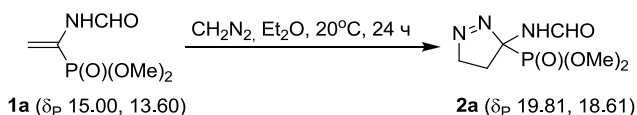
Введение

Интерес к 1-аминоциклопропилфосфоновым кислотам обусловлен прежде всего, их известной биологической активностью¹⁻⁶. Ряд структурных особенностей молекулы 1-аминоциклопропилфосфоновой кислоты (АСР), а именно наличие тетраэдрической фосфонатной группы, способность образовывать пептидные связи и встраиваться в пептидные последовательности, наличие жесткого трехчленного цикла, делает ее весьма перспективной для создания биологически активных препаратов⁴⁻⁹.

Известные способы синтеза 1-аминоциклопропилфосфоновых кислот и их эфиров представлены в обзоре¹⁰. Новым и перспективным, с нашей точки зрения, подходом к синтезу замещенных 1-аминоциклопропилфосфонатов может служить 1,3-дипольное циклоприсоединение диазосоединений к 1-(N-ациламино)этиленфосфонатам, так как исходные соединения достаточно доступны, а также нет необходимости в модификации функциональных групп для получения конечной аминокислоты.

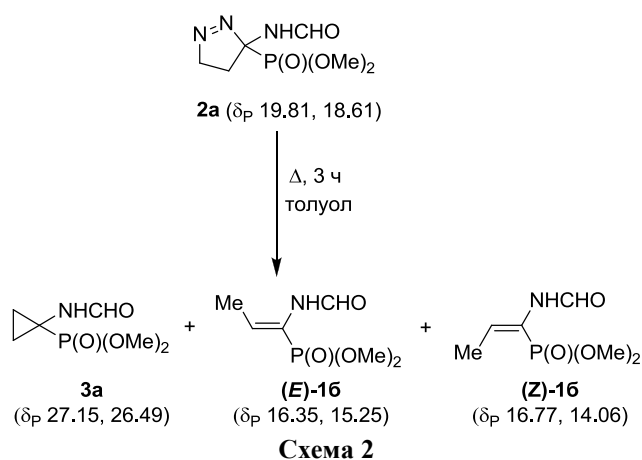
Результаты и обсуждение

При обработке эфирного раствора (O,O'-диметил)-1-(N-формиламино)этиленфосфоната (**1a**) двумя эквивалентами раствора диазометана в эфире реакция завершается через 24 ч и приводит к образованию (O,O'-диметил)-3-(N-формиламино)-4,5-дигидро-3H-пиразол-3-илфосфоната (**2a**) в качестве единственного продукта (схема 1).



В спектре ЯМР ³¹P реакционной смеси сигналы ротмеров исходного **1a** при δ_P 15.00 и 13.60 м.д. исчезают, и возникает новые сигналы при δ_P 19.81 и 18.61 м.д. (в соотношении 87 : 13), отвечающие двум ротмерам продукта. Строение выделенного с количественным выходом продукта **2a** доказано данными элементного анализа и спектральными методами.

Разложение 4,5-дигидро-3H-пиразол-3-илфосфонатов проводили кипячением в толуоле, при этом распад соединения **2a** происходит количественно за 3 ч (схема 2).



В спектре ЯМР ³¹P реакционной смеси наряду с сигналами ротамеров (O,O')-диметил-1-(N-формиламино)циклопропилфосфоната (**3a**) при δ_P 27.15 и 26.49 (58 : 42) наблюдаются также сигналы, соответствующие ротмерам побочных продуктов: (**E**)-**16** при δ_P 16.35 и 15.25 м.д. (67 : 33) и (**Z**)-**16** при δ_P 16.77 и 14.06 м.д. (74 : 26). Спектральный выход соединений **3a**, (**E**)-**16** и (**Z**)-**16** составляет 85, 14 и 1% соответственно. Практически такое же соотношение целевого и побочных продуктов наблюдалось и при проведении термолиза в кипящем о-ксилоле. Фотолиз **2a** также не привел к подавлению образования побочных продуктов и увеличению селективности процесса.

Разделить реакционную смесь ни перегонкой, ни хроматографически не удалось, а обработка раствором KMnO₄ приводила к заметной деструкции целевого продукта, поэтому было решено провести гидролиз смеси без выделения чистого **3a**. Гидролиз проводили при кипячении в 6N соляной кислоте в течение 6 ч с последующей обработкой продуктов реакции пропиленоксидом в метаноле (схема 3).

Обработка фосфоната **1a** 2 экв. раствора диазотана или фенилдиазометана в эфире приводит к образованию соответствующих пиразолинов с количественными выходами. Однако если в первом случае получаются два диастереомерных пиразолина

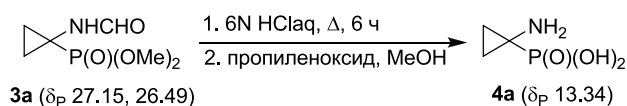


Схема 3

(точнее, два диастереомерных рацемата) с выходами 67 и 33%, то реакция с фенилдиазометаном приводит к образованию с количественным выходом только одного диастереомера (мониторинг ЯМР ^{31}P).

Термолиз и последующий гидролиз Δ^1 -пиразолинов **26,в** приводит к образованию соответствующих α -аминоциклопропилфосфоновых кислот **46,в** (схема 4).

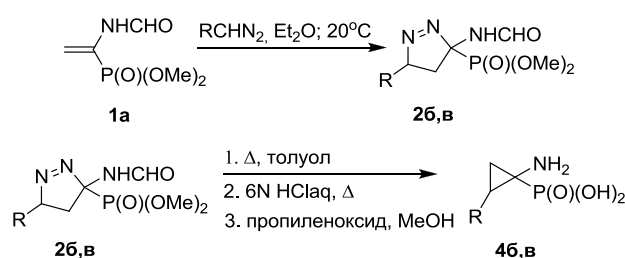


Схема 4

Выделенная с выходом 81% 1-амино-2-метилциклопропанфосфоновая кислота (**46**) представляет собой смесь изомеров в соотношении *цис*-/и-*транс*- = 55:45, которые удалось разделить кристаллизацией.

Аналогично с выходом 63% была выделена 1-амино-2-фенилциклопропанфосфоновая кислота (**4в**). Анализ констант спин-спинового взаимодействия в спектре ЯМР ^1H и ЯМР ^{31}P без развязки от протонов указывает на *цис*-расположение фенильной и фосфорильной групп в выделенном продукте, т.е. термолиз **2в** (и последующий гидролиз) приводит к селективному образованию кислоты *цис*-**4в**.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C регистрировали на спектрометре "Bruker Avance-400" с рабочей частотой 400, 162 и 101 МГц соответственно. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H приведены относительно сигнала ТМС в качестве внутреннего стандарта или относительно сигнала остаточных протонов растворителя (D_2O – 4.75 м.д., CD_3OD – 3.34 м.д.), в спектрах ЯМР ^{31}P – относительно 85%-ной H_3PO_4 в качестве внешнего стандарта, а в спектрах ЯМР ^{13}C – относительно сигнала растворителя (CDCl_3 – 77.0 м.д.). ИК-спектры записаны на спектрофотометре UR-20. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе "vario MICRO cube" фирмы "Elementar". Контроль за ходом реакции и чистотой образующихся соединений осуществлялся с помощью ТСХ пластинках Macherey-Nagel (Alugram® SIL G/UV $_{254}$). Препаративную колоночную хроматографию проводили, используя силикагель LL $_{254}$ 5/40 μ фирмы Chemapol.

Диэтиловый эфир и толуол абсолютировали стандартным способом. Исходный (О,О'-диметил)-1-

(N-формиламино)алке-1-енилфосфонат (**1a**) получали, как описанно ранее¹¹. Эфирные растворы диазосоединений получали щелочным расщеплением N-нитрозо-N-метилмочевин¹², концентрацию раствора определяли титрованием с бензойной кислотой.

(О,О'-Диметил)-3-(N-формиламино)-4,5-дигидро-3Н-пиразол-3-илфосфонат (**2a**). В двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили **1a** (450 мг, 2.5 ммоль) в 5 мл абсолютного эфира. При перемешивании в течение 2 ч по каплям прибавили 0.7 М раствор диазометана в эфире (7.1 мл, 5 ммоль, 2 эквивалента). Раствор перемешивали в течение еще 22 ч. Летучие компоненты удалили сначала на ротационном испарителе, а затем в вакууме масляного насоса (1 мм рт. ст.). К остатку добавили немного абсолютного эфира. Выпавшие при стоянии кристаллы отфильтровали, промыли абсолютным эфиром и высушили в вакууме (1 мм рт. ст.). Получены белые кристаллы массой 0.328 г (93%), представляющие собой смесь двух ротамеров в соотношении 87:13. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν , cm^{-1}): 1050, 1260, 1530, 1535, 1548, 1695, 3270. Найдено, %: С 32.33, Н 5.34, N 18.6. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 32.59, Н 5.47, N 19.00. ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 19.81 (мажорный), 18.61 (минорный). ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): мажорный: 2.07-2.26 м (2H, CH_2CP), 3.86 д ($^3J_{\text{P,H}} = 10.7$ Гц, 3H, CH_3), 3.90 д ($^3J_{\text{P,H}} = 10.7$ Гц, 3H, CH_3), 4.67 м (1H, CH_2N), 5.06 м (1H, CH_2N), 7.42 уш.с (1H, NH), 8.19 с (1H, CHO); минорный: 1.67 м (1H, CH_2CP), 2.53 м (1H, CH_2CP), 4.59 м (1H, CH_2N), 4.95 м (1H, CH_2N), 7.42 уш.с (1H, NH), 8.52 д ($^3J_{\text{H,H}} = 11.6$ Гц, 1H, CHO). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): мажорный: 23.65 (CH_2), 54.3 ($^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Гц, CH_3), 54.4 ($^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Гц, CH_3), 79.3 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 100.1 ($^1J_{\text{C,P}} = 169.5$ Гц, C-P), 160.5 ($^3J_{\text{C,P}} = 11.8$ Гц, CO). минорный: 29.5 (CH_2), 54.4 ($^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Гц, CH_3), 54.6 ($^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Гц, CH_3), 78.2 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 99.8 ($^1J_{\text{C,P}} = 169.5$ Гц, C-P), 163.9 ($^3J_{\text{C,P}} = 11.8$ Гц, CO).

(О,О'-Диметил)-3-(N-формиламино)-5-метил-4,5дигидро-3Н-пиразол-3-илфосфонат (**2б**) получали аналогично **2a** из **1a** (256 мг, 1.43 ммоль) и 3.8 мл 0.75 М раствора диазоэтана. После прибавления всего раствора диазоэтана смесь перемешивали 1 ч. Получено 226 мг (87%) продукта **2б** в виде белых кристаллов, представляющие собой смесь *цис*- и *транс*- изомеров (изомер А/изомер Б = 67/33). ИК-спектр (вазелиновое масло, ν , cm^{-1}): 3280, 1695, 1525, 1260, 1070, 1040. Найдено, %: С 35.92, Н 6.11, N 17.89. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 35.75, Н 6.00, N 17.87. Изомер А получен в виде смеси двух ротамеров в соотношении 89 : 11. ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 19.85 (мажорный), 18.56 (минорный). ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): (для мажорного ротамера): 1.54 д ($^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, 3H, CCH_3), 1.63 (1H, CH_2), 2.36 м (1H, CH_2), 3.86 д ($^3J_{\text{P,H}} = 10.7$ Гц, 3H, OCH_3), 3.92 д ($^3J_{\text{P,H}} = 10.7$ Гц, 3H, OCH_3), 5.20 м (1H, CH-N), 7.70 уш.с ($^3J_{\text{P,H}} = 9.1$ Гц, 1H, NH), 8.16 с (1H, CHO). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): (для мажорного ротамера): 18.0 (CH_3), 30.5 (CH_2), 54.3 ($^2J_{\text{C,P}} = 6.0$ Гц, OCH_3), 87.6 ($^3J_{\text{C,P}} = 5.0$

Гц, CH₃), 100.5 (¹J_{C,P} = 178 Гц, C-P), 160.2 (³J_{C,P} = 11.8 Гц, CO). Изомер Б получен в виде смеси двух ротамеров в соотношении 81 : 19. ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 18.72 (мажорный), 17.97 (минорный). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) (для мажорного ротамера): 1.68 д (³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, CCH₃), 1.80 (1H, CH₂), 2.59 м (1H, CH₂), 3.85 д (³J_{P,H} = 10.7 Гц, 3H, OCH₃), 3.86 д (³J_{P,H} = 10.7 Гц, 3H, OCH₃), 4.65 м (1H, CH-N), 7.83 ушир.д (³J_{P,H} = 9.1 Гц, 1H, NH), 8.24 с (1H, CHO). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) (для мажорного ротамера): 18.7 (CH₃), 33 (CH₂), 54.5 (²J_{C,P} = 6.6 Гц, OCH₃), 87.2, 163.4 (³J_{C,P} = 26.4 Гц, CO).

(О,О'-Диметил)-3-(N-формиламино)-5-фенил-4,5дигидро-3Н-пиразол-3-илфосфонат (2в) получен аналогично **2б** из **1а** (200 мг, 1.1 ммоль) и 5 мл 0.5 М раствора фенилдиазометана. Для получения аналитически и спектрально чистого целевого продукта полученное вещество очищали хроматографически (на 250 мг вещества 20 г силикагеля, элюент этилацетат, R_f 0.12). Получено 297 мг (91%) **2в** в виде кристаллов кремового цвета, представляющих собой смесь двух ротамеров в соотношении 78:22. ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 20.33 (мажорный), 19.71 (минорный). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) (для мажорного ротамера): 3.87 д (³J_{P,H} = 10.1 Гц, 3H, OCH₃), 3.89 д (³J_{P,H} = 10.7 Гц, 3H, OCH₃), 3.26-3.83 м (3H, CH₂+CH), 7.35 м (3H, аром), 7.64 м (2H, аром), 8.14 с (1H, CHO). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): мажорный: 42.3 (CH₂), 54.4 (²J_{C,P} = 6.8 Гц, CH₃), 54.9 (²J_{C,P} = 6.6 Гц, CH₃), 75.8 (CH-N), 109.1 (¹J_{C,P} = 140.8 Гц, C-P), 126.2 (2C аром), 128.6 (2C аром), 129.4 (C⁴аром), 151.0 (⁴J_{C,P} = 11 Гц, C¹аром), 161.9 (CO); минорный: 43.0 (CH₂), 53.9 (²J_{C,P} = 6.6 Гц, CH₃), 55.3 (²J_{C,P} = 7.1 Гц, CH₃), 73.6 (CH₂-N), 126.2 (2C аром), 128.7 (2C аром), 129.7 (C⁴аром), 150.5 (⁴J_{C,P} = 9.3 Гц, C¹аром), 163.7 (CO).

1-Аминоциклопропилфосфовая кислота (4а). В однокорпусную колбу, снабженную обратным холодильником, поместили **2а** (340 мг, 1.5 ммоль), добавили 17 мл абсолютного толуола и кипятили 3 ч. Летучие компоненты упарили на ротонном испарителе, затем в вакууме масляного насоса (1 мм рт. ст.). К остатку добавили 16 мл 6 N соляной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. Растворитель удалил на ротонном испарителе, после этого остаток растворили в 5 мл абсолютного спирта и добавили по каплям при интенсивном перемешивании 2 мл пропиленоксида. Образовавшийся после стояния белый осадок отфильтровали, промыли абсолютным метанолом, высушили в вакууме масляного насоса (1 мм рт. ст.). Получено 180 мг (85%) **4а** в виде белых кристаллов. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν, см⁻¹): 2700, 1630, 1180, 1050. Найдено, %: С 26.18, Н 5.90, N 10.15. С₃H₈NO₃P. Вычислено, %: С 26.29, Н 5.88, N 10.22. ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м.д.): 13.34. ЯМР ¹H (D₂O, δ, м.д.): 1.01-1.12 м (4H, 2CH₂). ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.): 8.9 (CH₂), 28.8 (¹J_{C,P} = 198.0 Гц, C-P).

1-Амино-2-метилциклопропилфосфовая кислота (4б) получена с выходом 81 % аналогично **4а** из **2б** (270 мг, 1.15 ммоль) в виде белых

кристаллов. Полученная кислота представляет собой смесь изомеров в соотношении цис/транс = 55 : 45. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν, см⁻¹): 2680, 1250, 1035. Найдено, %: С 31.39, Н 6.64, N 8.99. С₄H₁₀NO₃P. Вычислено, %: С 31.8, Н 6.67, N 9.27. ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м.д.): 12.15 (цис), 14.00 (транс). ЯМР ¹H (D₂O, δ, м.д.): цис-изомер 1.01 м (1H), 1.17-1.32 м (1H), 1.25 д (³J_{H,H} = 6.2 Гц, 3H, CH₃), 1.45 м (1H); транс-изомер 0.78 м (1H), 1.17-1.32 м (1H), 1.21 д (³J_{H,H} = 6.4 Гц, 3H, CH₃), 1.45 м (1H). ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.): цис-изомер 12.6 (³J_{C,P} = 3.2 Гц, CH₃), 16.6 (CH₂), 17.8 (CH), 34.8 (¹J_{C,P} = 191.4 Гц, C-P); транс-изомер 10.8 (CH₃), 14.7 (CH₂), 16.0 (CH), 33.6 (¹J_{C,P} = 192.2 Гц, C-P).

1-Амино-2-фенилциклопропилфосфовая кислота (4в). Получали аналогично **4а** из **2в** (150 мг, 0.5 ммоль) с выходом 63% в виде серых кристаллов. Полученная кислота представляет собой цис-изомер. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν, см⁻¹): 2700, 1630, 1230, 1030. Найдено, %: С 50.43, Н 5.72, N 6.35. С₉H₁₂NO₃P. Вычислено, %: С 50.71, Н 5.67, N 6.57. ЯМР ³¹P (D₂O/K₂CO₃, δ, м.д.): 17.275. ЯМР ¹H (D₂O/K₂CO₃, δ, м.д.): 0.94 ддд (³J_{H,H} = 9.4 Гц, ²J_{H,H} = 4.7 Гц, ³J_{ранс P,H} = 4.2 Гц, 1H, CH₂), 1.37 ддд (³J_{H,H} = 6.8 Гц, ²J_{H,H} = 4.7 Гц, ³J_{цис P,H} = 11.7 Гц, 1H, CH₂), 2.2 ддд (³J_{H,H} = 9.4 Гц, ³J_{H,H} = 6.8 Гц, ³J_{P,H} = 6.2 Гц, 1H, CH), 7.17 т (³J_{H,H} = 7.4 Гц, 1H, аром), 7.26 т (³J_{H,H} = 7.4 Гц, 2H, аром), 7.17 д (³J_{H,H} = 7.4 Гц, 2H, аром).

Библиографический список

- 1 Erion M.D., Walsh C.T. // *Biochemistry*. **1987**. V. 26. С. 3417.
- 2 Karthikeyan S., Zhao Z., Kao C., Zhou Q., Tao Z., Zhang H., Liu H. // *Angewandte Chemie International Edition*. **2004**. V. 43. С. 3425.
- 3 Karthikeyan S., Zhou Q., Zhao Z., Kao C., Tao Z., Robinson H., Liu H., Zhang H. // *Biochemistry*. **2004**. V. 43. С. 13328.
- 4 Патент №2008051475 WO. HCV NS3 protease inhibitors / Liverton N.J., Summa V., Vacca J.P. Заявлено 24.10.2006; опубл. 02.05.2008; **2008**, с. 53.
- 5 Патент №2008005565 WO. Antiviral phosphinate compounds / Casarez A., Chaudhary K., Cho A., Clarke M., Doerffler E., Fardis M., Kim C.U., Pyun H., Sheng X.C., Wang J. Заявлено 24.07.2006; опубл. 10.01.2008; **2008**, с. 393.
- 6 Патент №2006020276 WO. Antiviral compounds / Chaudhary K., Fleury M., Kim C.U., McMurtrie D., Sheng X.C. Заявлено 24.07.2004; опубл. 23.02.2006; **2006**, с. 476.
- 7 Orsini F., Sello G., Sisti M. // *Current Medicinal Chemistry*. **2010**. V. 17. С. 264.
- 8 Pellicciari R., Marinozzi M., Camaioni E., del Carmen Nunez M., Costantino G., Gasparini F., Giorgi G., Macchiarulo A., Subramanian N. // *The Journal of Organic Chemistry*. **2002**. V. 67. С. 5497.
- 9 Halab L., Gosselin F., Lubell W.D. // *Biopolymers (Peptide Science)*. **2000**. V. 55. С. 101.
- 10 Гулюкина Н.С., Макухин Н.Н., Белецкая И.П. // *Журнал органической химии*. **2011**. Т. 43. в печати.
- 11 Schollkopf U., Hoppe I., Thiele A. // *Liebigs Annalen der Chemie*. **1985**. С. 555.
- 12 Эйстерт Б. // *Новые методы препаративной органической химии*. **1950**. С. 91.